FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DE PERETTI DELLA ROCCA Rose

Née le 6 Janvier 1923 à Sartène - Corse

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES OESTEOPOROSES OESTROGENOPRIVES CHEZ LA FEMME JEUNE OVARIECTOMISEE

Président : Monsieur Gilbert DREYFUS, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre - Paris 19ème

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0043

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DE PERETTI DELLA ROCCA Rose

Née le 6 Janvier 1923 à Sartène - Corse

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES OESTEOPOROSES OESTROGENOPRIVES CHEZ LA FEMME JEUNE OVARIECTOMISEE

Président : Monsieur Gilbert DREYFUS, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre - Paris 19ème

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qu lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucun approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Gilbert DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur H.P. KLOTZ

Professeur au Collège de Médecine
des Hôpitaux de Paris.

qui nous a suggéré le sujet de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'enseignement précieux qu'il nous a dispensé.

A Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL

que nous remercions pour l'aide qu'il a bien voulu nous apporter.

A Monsieur le Docteur J. VILLIAUMEY

dont les travaux sur l'ostéoporose ont été pour nous un appoint précieux dans la rédaction de ce travail.

A mes maîtres :

Le Professeur M. GAULTIER

Le Professeur E. FOURNIER

Le Professeur G. LAURENCE

Le Docteur M. BOUREAU

Le Docteur P. MASSE

Le Docteur M. KAPLAN

Le Docteur H. HENROT

Le Docteur F. DARNIS

Le Docteur H. CHIMENES

PLAN

CHAPITRE PREMIER :

Rappel de notions connues : Définitions, études histologique , cinétique et radiologique.

CHAPITRE DEUXIEME :

Nos observations.

CHAPITRE TROISIEME :

Physiopathologie :

- Hypothèse d'un défaut d'édification osseuse
- Possibilité d'une résorption osseuse excessive
- Rôle que l'on peut reconnaître à l'insuffisance ovarienne.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE NOTIONS CONNUES

TERMINOLOGIE ET DEFINITIONS

(D'après H. Matrajt, M. Laval-Jeantet et M. Juster) /14/.

1.- Dans l'os adulte, l'examen d'un système haversien ou ostéon, de structure lamellaire concentrique, montre, en allant de la périphérie vers le centre :

- la ligne cementante appelée encore "cementante de résorption". Elle indique en effet les limites de la cavité de résorption qui a précédé l'ostéon. Elle est cementante parce qu'elle soude un ostéon à ses voisins par une substance dense et amorphe que les auteurs anglo-saxons appellent "cement".

- la ligne d'arrêt est une ligne intermédiaire qui paraît diviser l'ostéon, située entre la ligne cementante périphérique et le canal de Havers. Ce terme de "ligne d'arrêt" traduit un ralentissement ou un arrêt transitoire dans le dépôt de l'ostéon.

- la bordure centrale est le bord hypercalcifié du canal de Havers des ostéons mâtures. On peut donc le considérer comme une zone d'arrêt de la croissance de l'ostéon.

2.- Dans l'os spongieux de l'adulte on retrouve les lignes cementantes que Weinman et Sicher différenciaient en :

- ligne cementante d'arret, ou d'accrétion, régulière, marquant une période d'arrêt de l'ostéogenèse

- ligne cementante de résorption, traces d'une période de résorption ostéoclastique, dont le dessin est irrégulier et polycyclique.

3.- Dans l'ostéon en cours de dépôt, comme on en observe dans le tissu compact de l'individu jeune, et aussi dans les remaniements haversiens de l'adulte, on constate de la périphérie vers le centre :

- la ligne cementante, visible seulement dans les ostéons secondaires,

- la ligne frontière séparant la partie calcifiée de l'ostéon de la partie non calcifiée centrale,

- le liseré pré-osseux qui est la partie non calcifiée mais calcifiable. Ce terme est préférable à celui de bordure ostéoïde déjà orienté vers une signification pathologique.

ETUDE HISTOLOGIQUE (par A. Mazabrand) /14/

Il faut d'abord rappeler une définition inexacte : "Dans l'ostéoporose les 'travées' osseuses sont amincies et raréfiées". Il est probable que les anatomo-pathologistes ont une importante responsabilité dans cette erreur ; il convient de se souvenir que le tissu osseux normal n'est pas constitué de petites travées éparpillées dans une moëlle adipeuse mais forme un réseau pratiquement connu. Les travées osseuses ne se comptent pas parce-qu'il n'y en a pas plusieurs mais une seule pour chaque pièce osseuse. Mieux vaut parler d'un réseau continu de la trame protidique osseuse. C'est précisément quand apparaît le remaniement ostéoporotique que vont s'individualiser de petits fragments osseux, de petites travées isolées qui ne sont que le résultats de la fragmentation du réseau primitif. Et plus l'ostéoporose se précisera, plus le réseau sera fragmenté, jusqu'à

ce que la résorption prenant définitivement le pas entraine, dans les formes majeures, une disparition complète de l'os spongieux.

Trois aspects anatomo-pathologiques peuvent être schématisés :

- Le premier aspect, qui répond à la définition étymologique de l'ostéoporose, réalise une atrophie osseuse considérable. La corticale est recouverte par un périoste inactif et fibreux. Cette corticale est mince, les espaces de Havers sont élargis. Le réseau osseux sous-jacent est discontinu, fragmenté en travées fines de tailles inégales. Selon l'importance de cette ostéoporose, la résorption de l'os spongieux sera plus ou moins considérable, le tissu non portant disparaissant le premier tandis que les cloisons portantes s'épaississent, formant de petites nouures bientot tronçonnées à leur tour. L'endoste, inactif, est représenté par une cellule aplatie de loin en loin, accolée au tissu osseux. La moëlle est adipeuse. L'ensemble donne l'impression d'un tissu figé, irrémédiablement atrophié et au milieu duquel on ne perçoit aucun signe de reviviscence.

  Ce type d'ostéoporose se rencontre le plus souvent dans les ostéoporoses séniles, mais aussi dans certaines ostéoporoses génétiques.

- Le deuxième aspect est celui d'une ostéoporose active. Dans ce cas l'endoste montre en bien des points une évidente activité. Cà et là on reconnait en effet quelques rangées d'ostéoblastes bien différenciés. Ces ostéoblastes apposent parfois de petites bordures ostéoïdes qui comblent des lacunes de résorption. Le réseau osseux est d'épaisseur irrégulière, mais déjà discontinu, isolant sur les coupes quelques petites travées osseuses dans la partie profonde de l'os spongieux. Ces faits sont bien connus depuis longtemps et désignés sous le nom d'ostéopathies mixtes, signifiant ainsi la coexistence de l'élément poroïique et de l'élément malacique, appelées encore ostéoporomalacie.

Ce deuxième aspect se voit plus spécialement chez l'individu d'age moyen.

- Le troisième aspect correspond à un remaniement considérable de l'architecture osseuse. La trame est d'épaisseur très inégale, nouures et étranglements se succèdent, quelques lacunes de résorption sont occupées par un volumineux ostéoclaste. En d'autres points, des rangées d'ostéoblastes édifient des épaississements semés de loin en loin sur le réseau osseux et orientés parallèlement aux lignes de force. La dernière lamelle apposée est normalement calcifiée ou non. Il n'est pas exceptionnel de remarquer un fin liseré de fibrose au contact du tissu osseux dans les zones où l'endoste est spécialement actif. Les lignes d'arrêt conservent, dans l'ensemble, une disposition harmonieuse, bien différente de celle que l'on observe dans le remaniement pagètoïde.

  Ce troisième aspect se rencontre le plus souvent dans les ostéopathies rénales.

S'il est possible que ces trois aspects répondent à des entités totalement différentes, il parait plus vraisemblable d'admettre qu'il s'agit de phases successives d'ostéopathies conduisant à l'ostéoporose.

ETUDE CINETIQUE /14/

A propos de l'étude cinétique du calcium radio-actif dans l'ostéoporose, G. Milhand et J.P. Aubert concluent : "il est vraisemblable que le même nom ne désigne pas dans tous les cas la même affection, et il convient de définir avec précision le type d'ostéoporose que l'on étudie.

Cliniquement l'affection est suspectée chaque fois qu'un patient se plaint de douleurs dorsales plus ou moins intenses, que certaines positions atténuent. Radiologiquement, on observe une raréfaction uniforme de la colonne vertébrale et du bassin. Cette observation est tardive puisque la modification de l'image radiologique n'apparaît que lorsque 25 à

30 % du calcium de l'os ont disparu.

Dans l'état actuel de la pratique des examens radiologiques, on risque de considérer comme normaux des sujets dont l'affection n'évolue pas depuis assez longtemps pour qu'environ 30 % du calcium de l'os aient été perdus.

Tout le monde est d'accord sur le fait que, du point de vue du métabolisme calcique, l'os normal devient ostéoporotique par perte de calcium, ce qui signifie que pendant un certain temps le bilan calcique est négatif, c'est-à-dire que les processus du catabolisme l'emportent sur les processus d'anabolisme.

Cette constatation ne préjuge en rien des variations de l'un ou de l'autre par rapport à la normale. On peut imaginer en effet les combinaisons suivantes :

- anabolisme normal et catabolisme augmenté,
- anabolisme augmenté et catabolisme plus fortement augmenté,
- anabolisme diminué et catabolisme normal, augmenté ou moins diminué.

L'anabolisme peut être perturbé par différents facteurs :

- ou bien un défaut d'apport de calcium, comme on peut le voir dans les malabsorptions digestives ou les déperditions rénales excessives,
- ou bien par un déficit en certaines hormones qui normalement stimulent l'action des ostéoblastes, oestrogènes et androgènes en particulier,
- ou bien par raréfaction de la trame protidique, comme cela peut se voir dans les traitements au long cours par corticoïdes, ou chez la femme enceinte où certaines prédispositions entrainent une sensibilité particulière à l'augmentation du taux de cortisol.

Le catabolisme est augmenté par stimulation des ostéoclastes dans certaines maladies endocriniennes dont l'hyperparathyroïdie est la principale.

SIGNES RADIOLOGIQUES

On observe habituellement une diminution de l'opacit osseuse, avec amincissement de la corticale et des parties compactes, un aspect anormal de l'os avec perte de la trabéculation fine et parfois visibilité exagérée des cloisons éloignées les unes des autres.

On observe également des aspects structuraux anormau tels que les traits scalariformes des os longs et surtout les tassements, écrasements et aspects cunéiformes des vertèbre intéressant avec prédilection les dernières vertèbres dorsale et les lombaires.

Enfin, l'on constate l'absence de déformations ostéomalaciques, c'est-à-dire incurvations et stries de Looser-Milkman.

Rappelons que ces signes ne se voient qu'après perte de 30 % de la charge minérale.

CHAPITRE DEUXIEME

NOS OBSERVATIONS

(Service du Pr H.P.KLOTZ à l'Hôpital Beaujon)

Observation n° 1 -

Mme Br..., 38 ans, est adressée dans le service en novembre 1966 pour explorations en vue de rechercher l'étiologie de fractures spontanées.

Histoire de la maladie : en octobre 1965 cette jeune femme trébuche en descendant un escalier, se rattrape à la rampe de la main gauche et ressent au même moment une douleur au niveau du bras gauche.

Les jours suivants il n'y a pas d'impotence, pas de signes extérieurs et la malade ne consulte pas, mais elle souffre au moindre effort.

En janvier 1966, soit trois mois plus tard, en se déshabillant elle ressent une vive douleur au niveau de ce même bras gauche, en même temps qu'elle perçoit un craquement, et constate peu après l'apparition d'oedème.

Elle consulte, et l'examen radiologique confirme le diagnostic de fracture de l'humérus gauche, spiroïde, située au tiers moyen. Elle garde un plâtre quatre mois.

Par la suite, elle se sentait très asthénique. Des clichés du squelette montrent une déminéralisation et le médecin prescrit, en août 1966, un traitement par calcium Sandoz "Forte".

Début octobre 1966, en donnant une gifle à sa fille, elle ressent une vive douleur à la main droite et la radio révèle une fracture du cinquième métacarpien.

Elle est alors, peu de temps après, adressée par son médecin au Pr Klotz qui la fait entrer dans le service le 12 novembre 1966.

A l'examen, il s'agit d'une malade ayant bon aspect, de taille et corpulence moyennes.

Orienté par l'histoire de la maladie, on est amené à remarquer une teinte bleutée des sclérotiques, et l'interrogatoire retrouve une hypo-acousie à droite ; l'examen O.R.L. n'a rien montré cliniquement, l'audiogramme a révélé une légère hypo-acousie de transmission, bi-latérale.

Le reste de l'examen ne montre rien de particulier, le tonus et la force musculaire, entre autres, sont normaux.

L'interrogatoire retrouve, dans les antécédents personnels de la malade :

- une ovariectomie uni-latérale à 18 ans, pour kystes,
- une hystérectomie à 31 ans pour néo du col, avec ovariectomie complémentaire.

Entre temps se situe la naissance de deux filles, bien portantes.

Les clichés du squelette montrent une osteoporose diffuse, la biopsie osseuse révèle :

- corticale normale,
- os spongieux constitué d'une trame osseuse assez irrégulière où de brusques arrets de la trame s'accompagnent de renflement des extrémités et d'amincissements importants.

Examens de laboratoire

N.F.S. normale -	V.S. 3-9
Calcémie	102 mg/l
Phosphorémie	35 mg/l
Calciurie	162 mg/24 h
Phosphaturie	710 mg/24 h

La calciurie après administration de calcium est à 170 mg/24 h, après vitamine D2 elle passe de 140 mg à 240 mg/24 h.

Les phosphatases alcalines sont normales, à 2,7 U.B.

Folliculine 13 gammas - F.S.H. sup. à 50 U.S.

17 ceto : 4,2 mg/24 h - 17 OH : 2,7 mg/24 h

Les protides totaux sont à 74 g/l, l'électrophorèse est grossièrement normale.

On retrouve chez cette malade un épisode récent, s'étendant sur plus d'un an, où elle s'est très mal alimentée, préoccupée par toutes sortes d'ennuis, réduisant sa nourriture en quantité mais surtout en qualité, particulièrement en ce qui concerne les protides.

Les diagnostics pouvant être évoqués chez cette malade étaient :

- une polymitose à localisation osseuse, étant donné ses antécédents, mais la radiographie n'a rien montré et la V.S. était tout à fait normale.
- une maladie de Lobstein, ou osteopsathyrose, ou ostéogénésis imperfecta, en raison de la teinte des sclérotiques et de la légère hypoacousie.

On sait d'ailleurs que cette maladie peut être anténatale, et c'est la forme la plus grave, entrainant des déformations très importantes, ou se manifester dans l'enfance par des fractures spontanées, s'améliorant souvent à la pu-

berté, ou encore se révéler beaucoup plus tard, c'est la forme "adulta" et cela aurait pu être le cas de notre malade.

Mais l'absence des critères de base de l'ostéopsathyrose, c'est-à-dire les anomalies morphologiques et la malléabilité squelettique qui se traduisent par des déformations et des signes radiologiques tels que l'élargissement du crâne, l'impression basilaire et le mosaïcisme dû à l'abondance des os wormiens au niveau des sutures, nous a fait écarter ce diagnostic.

D'ailleurs la biopsie osseuse, dont nous avons donné les détails plus haut, nous avait également éclairés à ce sujet.

Il n'y avait non plus aucun contexte familial.

- une ostéoporose oestrogènoprive enfin, étant donné que cette malade castrée depuis de nombreuses années n'a pas reçu d'hormonothérapie supplétive. C'est ce dernier diagnostic qui a été retenu.

Une thérapeutique est instituée par calcium un gramme par jour, et prise quotidienne également d'une glossette de trioestrine.

Il est bien entendu trop tôt pour juger des effets de cette thérapeutique.

Observation n° 2 -

Il s'agit d'une observation ancienne, ayant déjà été publiée dans la thèse de Detroy en 1959 (6), et que nous reprenons car elle est particulièrement intéressante ; cette malade ayant continué à être suivie dans le service nous avons pu ainsi apprécier les résultats de la thérapeutique.

Mme Ga..., consulte en 1951, à 40 ans, pour impotence due à des douleurs osseuses diffuses et à un accident récent ayant entrainé une fracture.

L'histoire de cette malade peut se résumer ainsi :

- à 20 ans, hystérectomie sub-totale avec ovariectomie bi-latérale. Les douleurs osseuses apparaissent trois ans plus tard. Puis dans les années qui suivent surviennent des fractures pour des traumatismes minimes :
- à 34 ans, fracture du tibia pour simple chute sur le trottoir,
- à 39 ans, alors qu'elle se trouvait dans une station de ski, elle se tord le pied dans un sillon durci par le gel et se fracture le fémur au tiers inférieur. On lui fait une ostéosynthèse, et peu de temps après elle se fait une nouvelle fracture au-dessous de la plaque d'ostéosynthèse, en s'asseyant.

A son entrée dans le service en 1951 on fait faire des clichés du squelette, qui montrent une décalcification généralisée à tout l'ensemble.

On prescrit un régime amaigrissant et un implant de six fois 20 mg d'oestradiol.

Six mois plus tard, la malade a perdu 12 kgs, et se sent bien. Les clichés montrent une ébauche de recalcification. On prescrit un nouveau traitement comprenant un implant de 3 x 100 mg de testosterone + 2 x 20 mg d'oestradiol, et la prise per os de deux ampoules de Sterogyl 15 chaque mois pendant six mois.

A la fin de cette période les clichés montrent une très nette recalcification.

La malade est suivie de façon régulière :

En 1954, elle reçoit un troisième puis un quatrième implant.

En 1955, elle se déclare transformée et mène une vie

normale. Le traitement est alors modifié et elle reçoit du Testoviron-oestradiol en injections intra-musculaires, de façon quasi continue.

En 1957, l'état général est très bon, elle fait une chute qui n'entraine aucune fracture.

Les clichés montrent une très nette amélioration de la densité osseuse.

En 1959 on prescrit de l'androtardyl-oestradiol, 1 mg en I.M. tous les 20 jours.

En 1960 même traitement. On vérifie que la calciurie qui était forte, à 343 mg/24 h, tombe à 119 mg/24 h.

En 1960 et 1961, même traitement.

En 1963, Mme Ga... fait une chute de 1 m 50 sans se faire aucune fracture ; Il semble logique d'interpréter cela comme un succès de la thérapeutique oestro-androgénique poursuivie depuis 12 ans.

On passe alors à la thérapeutique per os, trioestrine 1c. / 24 h + Stromba Winthrop 2 c. / 24 h.

Elle est revue en 1965, à 53 ans, va bien. On arrête la trioestrine et on continue calcithérapie et Stromba. Elle a encore été revue tout récemment en 1957, l'état général est bon, elle se plaint seulement de quelques algies vertébrales, dues sans doute à des lésions arthrosiques, lesquelles ne sont évidemment pas influencées par la thérapeutique oestrogénique.

Discussion de ces deux observations -

Ces deux malades présentaient une ostéoporose sévère, se traduisant chez l'une comme chez l'autre par des fractures quasi spontanées. Les investigations cliniques et examens de laboratoire ont permis d'établir de façon certaine l'étiologie oestrogenoprive de ces manifestations, si l'on considère en particulier le taux normal des phosphatases

alcalines, qui demeure un des caractères (inexpliqué puisque le processus invoqué est celui d'un ralentissement de l'activité ostéoblastique) de ces ostéoporoses.

Cette certitude est définitivement acquise pour la malace n° 2 qui a tiré grand profit de la thérapeutique oestro-androgénique.

En ce qui concerne cette thérapeutique, quelques réserves pourraient être faites quant aux conséquences fâcheuses, mammaires entre autres, qu'elle pourrait entraîner, en particulier chez une femme castrée pour néo du col ; mais il faut souligner qu'il s'agit là de maintenir un taux physiologique de folliculine, puisqu'on pallie une carence totale, et non pas de provoquer une surcharge, seule capable d'entraîner des accidents.

OBSERVATIONS recueillis dans le (service du Dr. RUBENS-DUVAL à l'Hôpital Bichat) -

n° 1 : Mme V... Emilie, 61 ans, vient consulter en janvier 1959 pour algies diffuses.

L'examen clinique révèle une polyarthrose ; les résultats de laboratoire donnent une V.S. à 8-12, une calciurie à 171 mg/24 h passant à 234 mg/24 h après calcium ; les clichés radiologiques montrent une ostéoporose diffuse.

Dans les antécédents de cette malade on retrouve une castration en 1940, à 42 ans, n'ayant pas été suivie d'hormonothérapie supplétive.

Conclusion : polyarthrose et osteoporose de castration.

n° 2 : Mme D... Marie-Thérèse, 54 ans, vient consulter pour des lombalgies. Les clichés révèlent une importante ostéoporose lombaire, le reste du squelette semble normal. La calciurie passe de 159 mg à 214 mg/24 h après calcium.

Dans les antécédents de cette malade on retrouve une hystérectomie avec castration en 1928, à l'âge de 24 ans.

Conclusion : Ostéoporose après castration chirurgicale.

n° 3 : Mme F... Joséphine, 54 ans, vient consulter en novembre 1958 pour des douleurs au niveau des articulations et des cervicalgies ; elle souffre depuis six ans, principalement à la fatigue.

Dans les antécédents de cette malade on retrouve :

- intervention sur goître Basedowien en 1957
- hystérectomie et ovariectomie bilatérale en 1938 pour fibrome et salpingite.

Les clichés montrent une cervicarthrose de C5-C6 et une scoliose lombaire sans modifications arthrosiques, mais surtout hyper-clarté.

Conclusion : ostéoporose de castration et petites manifestations arthrosiques chez une femme de 54 ans castrée à 33 ans.

n° 4 : Mme Br... Jeanne, 51 ans, consulte pour douleurs dorsales hautes apparues il y a 13 ans, non influencées par les mouvements, survenant surtout en position assise.

Dans les antécédents de cette malade on trouve une ovariectomie à l'âge de 23 ans pour kystes des ovaires.

Les clichés révèlent une importante ostéoporose diffuse de tout le squelette. La calciurie est de 310 mg/24 h avant calcium et de 375 mg/24 h après calcium. Etant donné l'âge de la malade et l'apparition très ancienne des algies (à 38 ans) 15 ans après la castration, on conclut à une ostéoporose oestrogèneprive.

n° 5 : Mme Bl... Marie, 54 ans, consulte pour arthralgies d'apparition progressive depuis quelques années, prédominant surtout au niveau de la charnière lombo-sacrée, aux épaules et aux coudes.

Dans les antécédents on retrouve une ovariectomie bilatérale à 25 ans.

La calciurie avant calcium est à 360 mg/ 24 h, après calcium à 440 mg/24 h.

Les clichés montrent une osteoporose vertébrale diffuse

Conclusion : osteoporose de castration.

n° 6 : Mme Sc... Georgette, 53 ans, consulte en 1962.

Cette malade souffre depuis de nombreuses années d'algies articulaires diffuses, ayant débuté aux poignets et évoquant de prime abord une P.C.E.

Le rachis est douloureux dans son ensemble, et en particulier à la pression des épineuses lombaires. Dans l'ensemble il y a peu de limitation fonctionnelle des mouvements articulaires, mais ceux-ci sont douloureux. Il n'y a pas de signes inflammatoires.

Dans les antécédents il existe une castration à l'âge de 25 ans.

Examens complémentaires : V.S. 12-23 - Les tests au Latex et Waler-Rose sont négatifs. La calciurie est à 357 mg/ 24 h avant calcium et à 505 mg/ 24h après calcium.

L'examen radiologique n'évoque aucun aspect de P.C.E. mais une arthrose rachidienne et surtout une osteoporose diffuse importante à prédominance lombaire.

Conclusion : osteoporose oestrogénoprive.

Discussion de ces six observations -

Les cas relativement nombreux, rencontrés dans les services de rhumatologie, d'osteoporose chez des femmes dans les antécédents desquelles on trouve une castration précoce, plaident en faveur de l'étiologie oestrogénoprive.

Nos observations concernent des malades entre 50 et 55 ans, souffrant depuis de nombreuses années, les algies ayant débuté environ 15 ans après l'ovariectomie.

L'âge de ces malades permet, en outre, d'écarter le diagnostic d'ostéoporose sénile.

La localisation des phénomènes ostéoporotiques est variable, intéressant la plupart du temps tout le squelette, mais souvent localisés ou prédominants au niveau du rachis lombaire.

Il est difficile d'affirmer qu'une hormonothérapie supplétive aurait évité cette évolution, mais l'expérience clinique de nombreux cas, que nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité de publier ici, permet de le supposer de façon quasi certaine.

CHAPITRE TROISIEME

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de ces ostéoporoses oestrogèneprives a été particulièrement étudiée récemment par J. VILLIAUMEY (Cahiers du Collège de Médecine, juillet 1965) à qui nous ferons de nombreux emprunts.

HYPOTHESE D'UN DEFAUT D'EDIFICATION OSSEUSE - ROLE EVENTUEL DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE ET D'UN HYPERCORTICISME RELATIF -

I.- Arguments en faveur d'une insuffisance d'édification osseuse -

a) Faits expérimentaux

Chez le pigeon en instance de ponte, la calciurie s'élève graduellement (Riddle et Reinhardt, 12). Le même phénomène s'obtient par injection d'oestrogènes (Riddle et Dotti, 13). Pfeiffer et Gardner (10) constatent que l'hyperossification et l'hypercalcémie peuvent être provoquées par l'injection d'oestrogènes.

A ces problèmes, Benoît et ses élèves devaient consacrer des recherches capitales, colligées dans la thèse de Clavert (4). Il en résulte, en particulier, que la première modification s'opérant sous l'action de la folli-

culine est une augmentation du taux de l'osséine. Secondairement, cette matrice calcaffine néo-édifiée se montre capable de fixer les composés phospho-calciques en quantité croissante.

Chez le mammifère la néoformation osseuse sous l'influence des oestrogènes a été observée chez la souris (Gardner et Pfeiffer, 7) et chez le rat (Zondek, 16).

b) Les faits cliniques

Albright et Reifenstein (1, 2, 3, 11) ont trouvé l'équivalent de ces constatations expérimentales dans l'action thérapeutique des oestrogènes au cours des osteoporoses post-ménopausiques.

Rapprochant ces résultats des osteoporoses constatées après castration, signalées dès 1926 par J. Dalsace (5), et des osteoporoses découvertes chez les malades porteuses d'agénésie ovarienne ou de panhypopituitarisme, ils conclurent que la privation oestrogénique jouait un rôle primordial dans la genèse de la raréfaction osseuse. Elle favoriserait l'inhibition fonctionnelle des osteoblastes et de ce fait contrarierait l'élaboration de la trame protéique. Cependant, celle-ci conserverait ses propriétés calcaffines.

Cette théorie s'est montrée féconde en pratique, en mettant l'accent sur l'intérêt du traitement de ces états osteoporotiques par les oestrogènes.

Comme l'ostéoporose est pour eux essentiellement une maladie de la trame protéique, Albrigth et Feifenstein conseillent d'augmenter la ration d'azote alimentaire. Ils pensent que les régimes carencés en calcium et en phosphore, tenus pour responsables de certaines ostéoporoses, l'étaient également en azote et en protéines.

c) Objection à ce rôle de l'insuffisance ovarienne

D'une part l'impossibilité de reproduire expérimentalement une osteoporose par castration, d'autre part l'absence de l'augmentation des phosphatases alcalines traduisant un affaiblissement de l'activité osteoblastique. Le taux de cet enzyme reste d'ailleurs indifférent à l'oestrogènothérapie.

Ceci a incité les auteurs à mettre en cause le rôle d'un hypercorticisme relatif.

Trouvant le champ libre après la disparition des oestrogènes d'effet anabolisant, les corticostéroïdes seraient en mesure d'exercer leur influence lytique sur les agrégats protéiques de la trame osseuse. Leur action catabolisante viendrait donc aggraver les conséquences de l'insuffisance ostéoblastique oestrogénoprive.

Layani et Chaouat (8) ont enfin mis expérimentalement en lumière l'antagonisme opposant les sécrétions ovariennes et cortico-surrénales dans les processus de calcification osseuse.

II.- Mise en doute d'une insuffisance d'édification osseuse

Certains auteurs ont trouvé des arguments contre cette théorie de l'insuffisance d'édification osseuse au cours des ostéoporoses, mais les nombreuses divergences qui existent entre eux interdisent une conclusion d'ensemble.

III.- Possibilité d'une résorption osseuse excessive

Cette possibilité est envisagée par Nordin (9), et celui-ci en voit la cause dans une carence calcique plus ou moins évidente, à condition que soit respecté l'apport en vitamine D sous peine de voir plutôt se développer une ostéomalacie. Pour d'autres, cette carence calcique entrainerait une hyperparathyroïdie secondaire.

Cette conception, valable pour l'ostéoporose sénile, où l'on peut considérer que le tube digestif participe au processus général de sénescence, et entraine donc une malabsorption calcique, ne peut l'être pour l'ostéoporose post-ménopausique et, à fortiori, pour l'ostéoporose après castration précoce.

EFFETS QUE L'ON PEUT RECONNAITRE A L'INSUFFISANCE OVARIENNE -

De toutes les incertitudes qui entourent encore la genèse de l'ostéoporose, un fait émerge dont Nordin lui-même reconnaît la valeur : c'est la fréquence particulière de cette altération osseuse dans les années qui suivent la disparition spontanée ou provoquée de la sécrétion ovarienne.

Il faut rappeler que la folliculine facilite expérimentalement l'absorption intestinale du calcium ainsi que l'a démontré Clavert (4) il y a 20 ans. Il existe également une diminution du calcium urinaire sous l'influence des oestrogènes. On ne peut donc nier que l'insuffisance oestrogénique ait un retentissement sur la vitalité osseuse, si complexe et obscure en bien des points que demeure la pathogénie de l'osteoporose.

En pratique, les bienfaits du classique traitement hormonal anabolisant, quelle que soit l'interprétation qu'on en donne, restent difficilement contestables.

Quant à l'inégalité d'apparition de l'ostéoporose chez les individus, elle serait le fait d'un hypothétique facteur anti-osteoporotique (Urist, 15) qui commanderait les variations de sensibilité individuelle.

CONCLUSIONS

L'observation d'une femme de 38 ans, hospitalisée pour fractures presque spontanées, nous a permis de mettre en évidence un nouveau cas d'ostéoporose par privation d'oestrogènes.

Ce cas est atypique par l'importance du phénomène ostéoporotique et la fragilité osseuse. Il convient, pour l'interpréter, de tenir compte d'une éventuelle prédisposition personnelle, car la plupart des ostéoporoses d'origine hypofolliculinique n'ont pas cette gravité.

Dans notre observation le diagnostic d'ostéoporose a été confirmé par les examens radiologique et histologique après biopsie osseuse.

Le traitement oestrogènocalcique est en cours. On sait que de telles thérapeutiques, avec parfois un complément prudent d'anabolisant protéique non virilisant, donnent de bons résultats dans ces ostéoporoses de femmes castrées chirurgicalement avant la quarantaine. Un exemple très démonstratif en est donné dans notre observation n° 2.

Vu, le Président de Thèse
G. DREYFUS

Vu, le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALBRIGHT F.

Osteoporosis.
Ann. Inter Med. 1947 - 27, 86.

2.- ALBRIGHT F., REIFENSTEIN E.C. -

The parathyroid glands and metabolic bone desease. 1 vol.,
Williams and Wilkins, Baltimore, 1948.

3.- ALBRIGHT F., SMITH Ph., RICHARDSON A.M. -

Post menopausal osteoporosis.
J. Amer. med. Ass. 1941 - 116 - 2465

4.- CLAVERT J. -

Etude de l'action de la folliculine sur le métabolisme du calcium et sur le squelette chez les oiseaux.
Thèse, Alger 1942.

5.- DALSACE J. -

Castration ovarienne et troubles du métabolisme minéral. A propos d'osteopathies douloureuses succédant à la ménopause artificielle.
Thèse Paris 1926.

6.- DETROY -

Sur quelques formes atypiques d'ostéoporoses ostrogenoprives.
Thèse Paris 1959.

7.- GARDNER W.Y., PFEIFFER C.A. -

Skeletal changes in mice receiving estrogens.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)

8.- LAYANI F., CHAOUAT Y. -

L'ostéoporose de castration -Etude expérimentale : ses rapports avec les secrétions ovariennes, surrénaliennes, hypophysaires.
Rev. Rhum., 1954, 21, 14.

9.- NORDIER B.E.C. -

The pathogenesis of osteoporosis.
Lancet, 1961, 1, 1011.

10.- PFEIFFER C.A., GARDNER W.U. -

Skeletal changes and blood serum calcium level in pigeon receiving estrogens.
Endocrinology, 1938, 23, 485.

11.- REIFENSTEIN E.C., ALBRIGHT F. -

The metabolic effects of steroids hormones in osteoporosis.
J. Clin. Invest., 1947, 26, 24.

12.- RIDDLE O., REINHARDT H. -

Studies on Ca metabolism. XXI. Blood calcium changes in the reproductive cycle.
Amer. J. Physiol. 1926, 76, 660.

13.- RIDDLE O., DOTTI L.B. -

Blood calcium in relation to anterior pituitary and sex hormones.
Science, 1936, 84, 517.

14.- Symposium sur l'ostéoporose - Paris 1963.

15.- URIST M.R., ZACCALINI P.S., MAC DONALD N.S. SKOOG W.A. -

New approches to the problem of osteoporosis. J. Bone J.t. Surg., 1962, 44 B, 464.

16.- ZONDEK B. -

Impairment of anterior pituitary functions by follicular hormone. Lancet, 1936, 2, 842.